

Aus dem pathologischen Institut  
(Direktor: Prof. Dr. H. BREDT)  
der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

---

**Histo-morphologische Befunde  
am exkretorischen Teil des Pankreas der Ratte  
nach Einwirkung von oralen Antidiabetika  
(Tierexperimentelle Studie)**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung der Würde eines Doktors der Medizin  
der Hohen Medizinischen Fakultät  
der Johannes-Gutenberg-Universität  
Mainz

vorgelegt von  
Dr. med. dent. Dieter LOEW

1964 =



Aus dem pathologischen Institut  
(Direktor: Prof. Dr. H. BREDT)  
der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

---

**Histo-morphologische Befunde  
am exkretorischen Teil des Pankreas der Ratte  
nach Einwirkung von oralen Antidiabetika  
(Tierexperimentelle Studie)**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung der Würde eines Doktors der Medizin  
der Hohen Medizinischen Fakultät  
der Johannes-Gutenberg-Universität  
Mainz

vorgelegt von

Dr. med. dent. Dieter LOEW

Dekan: Prof. Dr. Dr. WAGNER  
Referent: Priv. Doz. Dr. J. RUCKES  
Korreferent: Prof. Dr. H. BREDT

Tag der mündlichen Prüfung: 25.5.1964



## Inhaltsverzeichnis

|                                                           | Seite |
|-----------------------------------------------------------|-------|
| Einleitung                                                | 1     |
| Versuchsordnung                                           | 2     |
| <u>Ergebnisse</u>                                         |       |
| 1. Morphologische Kernveränderungen während der Sekretion | 4     |
| 2. Zytoplasmatische Beteiligung bei der Sekretbildung     | 9     |
| <u>Eigene Versuchsergebnisse</u>                          |       |
| 1. Ergebnisse der Placebo- Gruppe I und II                | 17    |
| 2. Ergebnisse der Versuchs- Gruppe III                    | 20    |
| 3. Ergebnisse der Versuchs- Gruppe IV                     | 25    |
| Mathematisch-statistische Methode und Ergebnisse          | 29    |
| Besprechung der Befunde                                   | 33    |
| Zusammenfassung                                           | 37    |
| Literaturverzeichnis                                      | 38    |

## Einleitung

Zu den folgenden Untersuchungen wurden wir durch die Versuche und Befunde von KNICK (1) und Mitarbeitern angeregt. Als Provokationsmittel für die exkretorische Pankreasfunktion benutzten sie bei 52 stoffwechselgesunden Probanden Tolbutamid, ein oral und parenteral wirksames Antidiabetikum. Mittels einer intraduodenalen Doppelballonsonde untersuchten sie Nüchtern- und Provokationssekret nach i.v. Tolbutamidinjektion und fanden eine signifikante Zunahme der Diastase, der Carboxypeptidase, des Trypsins und der alkalischen Phosphatase. Aus diesen Befunden liessen sich zwei unterschiedliche Sekretionstypen für den exkretorischen Teil des Pankreas herausfinden und zwar:

1. Ein Frühsekretionstyp mit sofortiger, innerhalb 20 - 40 Minuten nach Tolbutamidgaben einsetzender Pankreassekretionssteigerung. Diese Versuchspersonen waren klinisch als sicher stoffwechsel- und pankreasgesund anzusehen.

2. Ein Spätsekretionstyp. Erst nach 60 Minuten setzt eine teilweise ungenügende exokrine Pankreassekretion ein. Bei diesen Versuchspersonen zeigten sich auch pathologische Tolbutamid-Glycämiekurven.

Schon 1958 wies BRAHMACHARI (2) auf eine gesteigerte Pankreasamylaseaktivität bei oraler Fütterung von Tolbutamid im Tierversuch hin.

In neuester Zeit wurden diese Versuche von KNICK (1) durch ähnliche Versuche von BONERA und PERMAN (3) bestätigt.

GÜLZOW und Mitarbeiter (4) fanden ebenfalls nach oraler Zufuhr des Tolbutamidpräparates Orabet (VEB Arzneimittelwerk Dresden) bei Menschen und Ratten eine gesteigerte Pankreassekretion.

Diese klinischen Befunde sollten nun tierexperimentell überprüft werden, wobei es darauf ankam, die gesteigerte exkretorische Pankreasaktivität morphologisch zu erfassen.

# Versuchsanordnung

Zum Versuche dienten 30 ♀ Ratten mit einem Durchschnittsgewicht von 190 g. Diese Tiere befanden sich in Einzelkäfigen und wurden in vier Gruppen eingeteilt. Ihre Nahrung bestand aus Altromin (Standardrattenfutter) und Wasser ad libitum. Den Versuchstieren wurde täglich durch eine Magensonde 500 mg/kg Körpergewicht Artosin (Artosin-Test-Ampullen, 10%tige Lösung C.F. Boehringer & Söhne GmbH, Mannheim) verabreicht, während den Kontrollgruppen die gleiche Menge eines Artosin-Placebo-Präparates ebenfalls oral zugeführt wurde. Nach 8 Tagen wurde die Gruppe I und die Gruppe III getötet, das Pankreas frisch entnommen und in Bouin-Lösung (5) fixiert und später in Paraffin eingebettet. Der Paraffinblock wurde in Stufenschnitten aufgearbeitet und die 4 - 8  $\mu$  dicken Schnitte HE, Goldner, Toluidin und Asan gefärbt (5). Nach 16tägiger Versuchsdauer wurden die Tiere der Gruppe II und der Gruppe IV getötet. Dabei wurde in der gleichen Weise verfahren wie oben. Es muss noch erwähnt werden, dass die letzte Sondierung und Verabreichung von Artosin, bzw. Artosin-Placebo bei Versuchs- und Kontrollgruppe drei bis vier Stunden vor der Tötung erfolgte.

In nachfolgender Tabelle I wird die Versuchseinteilung wiedergegeben:

| Gruppe | Zahl d. Tiere | Geschl. | Einsetzgewicht | tgl. orale Dosis    | Vers. Dauer | Endgew.        |
|--------|---------------|---------|----------------|---------------------|-------------|----------------|
| I      | 5             | ♀       | 186 g<br>± 6,1 | 0,5 g/kg<br>Placebo | 8 tg        | 194 g<br>± 5,0 |
| II     | 5             | ♀       | 193 g<br>± 4,3 | 0,5 g/kg<br>Placebo | 16 tg       | 207 g<br>± 5,9 |
| III    | 10            | ♀       | 188 g<br>± 3,6 | 0,5 g/kg<br>Artosin | 8 tg        | 185 g<br>± 4,8 |
| IV     | 10            | ♀       | 198 g<br>± 3,1 | 0,5 g/kg<br>Artosin | 16 tg       | 209 g<br>± 4,8 |

## Ergebnisse

Die histologischen Präparate wurden im Blindversuch angesehen d.h. vom Untersucher ohne Kenntnis, ob der Einzelfall der Kontroll- oder Versuchsgruppe angehört. Nach bestimmten Kriterien, auf die im Folgenden noch weiter eingegangen werden soll, ordnete sie der Untersucher in diagnostische Kategorien ein.

Zusätzlich wurde von jedem Tier eine Zeichnung der histologischen Zellveränderungen angefertigt die dann von einem an der Arbeit unbeteiligten nach bestimmten Eigenschaften zu Gruppen geordnet wurden. Es ergab sich dabei eine Übereinstimmung mit der ersten Versuchsbetrachtung.

Nach diesen grob orientierenden Untersuchungen, die aber einen deutlichen Unterschied zwischen der Kontroll- und Versuchsgruppe zu bestätigen schienen, führten wir nunmehr Kernmessungen durch, wobei die funktionellen Veränderungen in Kern- und Zellbild zusätzlich registriert wurden. Bei der Auswertung der Versuchsergebnisse wurden dementsprechend neben die gemessenen Änderungen der Kerngröße die jeweiligen, je nach Funktionszustand der Zelle unterschiedlichen morphologischen Kriterien an Kern, Zellplasma und Drüsenendstücke gestellt. Erst die Gegenüberstellung der verschiedenen Befunde ermöglicht unseres Erachtens in ihrem Zusammentreffen und in ihrer Übereinstimmung eine exakte Aussage über die Funktion. Nach diesen Gesichtspunkten erfolgte auch die statistische Auswertung. Dazu wurden die histologischen Präparate der Kontroll- und Versuchsgruppen je nach ihrem Gesamteindruck geordnet und wie folgt bezeichnet: Ruhestadium, maximales Stapelstadium, Entleerung und Restitution.

Die mathematisch-statistische Auswertung diente der Prüfung der Frage, ob die Häufigkeit der einzelnen Merkmale in den Gruppen sich stärker unterscheidet als man dies rein zufällig erwarten kann. Wir wandten dabei das  $\chi^2$  Verfahren (6) und den Rang-Test (7) an. Im einzelnen werden wir auf die statistische Auswertung und ihre Ergebnisse im Anschluss an die histologischen Ergebnisse eingehen.

## Topographie der Azinuszellorgane (schematisch)

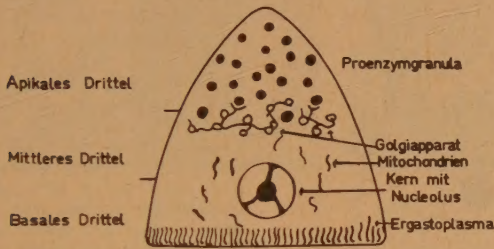


Abb. 1

Das Pankreas hat einen tubuloazinären Aufbau. Die Drüsenendstücke (Azini) setzen sich aus kegelförmigen Zellen zusammen, die nach Abb. 1 in eine das untere Drittel einnehmende basale Zone mit unterem Kernteil, eine das mittlere Drittel umfassende Zone mit oberem Kernteil und Golgiapparat und ein apikales Drittel eingeteilt wird, das je nach Funktionszustand mehr oder weniger Sekretgranula enthält. Mehrere Einzelzellen bilden einen Azinus, dessen Sekretabgabe in ein spaltförmiges Lumen, als Isthmus oder Schaltstück bezeichnet, erfolgt. Die Schaltstücke sind von einem platten bis kubischen, fast endothelähnlichen Epithel ausgekleidet und gehen ohne Zwischenschaltung anderer Zellelemente in grössere, mit einschichtigem Zylinderepithel ausgekleidete Ausführungsgänge über (8).

Beim Sekretionsvorgang kann man nun histologisch fassbare Veränderungen sowohl am Kern wie auch an der Zelle sehen, die je nach Sekretionsstatus eine Einteilung erlauben.

### 1. Morphologische Kernveränderungen während der Sekretion

Nach ALTMANN (9) gibt der Kern während der zellulären Eiweiss-synthese Nucleolarsubstanz unmittelbar an das Zytoplasma ab und macht während seiner Funktion einen zyklischen Gestaltswandel durch. In "Analogie zum Teilfunktionswechsel" wird er als "Funktionsformwechsel" bezeichnet. Dabei kommen vier Stadien zur Beobachtung:

1. Ruhephase (Abb. 2, 3, 4, 5)

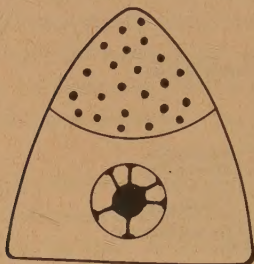


Abb.2

Dieses nicht nur bei Hunger sondern mit Atropingaben erzeugte Stadium zeigt, dass der Zellapex mit Sekretgranula prall gefüllt ist. Im Kern ist ein einziger, zentral gelegener, dicht homogener Nucleolus mit reichlich Eiweiss und RNS sichtbar. Er wird von einer teils glatten, teils körnigen, chromatinreichen Hülle umgeben, von der mehr oder weniger chromatinreiche Fäden zu einem feulgenpositiven Granulum an die Kernmembran führen.

2. Kontraktionsphase (Abb. 6, 7, 8, 9, 10)

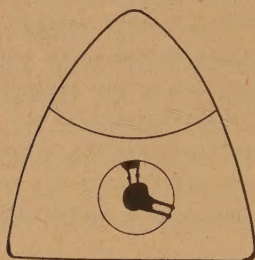


Abb.6

Die charakteristischen Veränderungen erhält man nach Pilocarpingaben, das eine starke, zelluläre Sekretabgabe provoziert. Der Kern wird grösser, lockerer, er hat vakuoläre Aufhellungen, die man als Nucleolarblase bezeichnet. Die Aufhängebänder der Nucleolen (Chromozentren) werden grösser und erreichen längst des feulgenpositiven Fadens den Ansatz an der Kernmembran. Allmählich spaltet sich das solide Chromozentrum auf und zwar vom Nucleolus beginnend. Die mehr oder weniger verflüssigte

Nucleolarsubstanz gelangt so längst der feulgenpositiven Leitbahn bis an die durch einen chromatinreichen Riegel verschlossene Kernmembran. In der weiteren Austreibungsphase wird dieser aufgespalten und durch diese Öffnung wird die Nucleolarsubstanz ins Zytoplasma abgegeben. Oft sind bei diesem Vorgang mehrere Chromozentren beteiligt. Während dieser Abgabe und des interchromosomalen Transportes kommt die Nucleolarsubstanz nicht mit dem Kernsaft in Berührung. ALTMANN (9) bezeichnet diese Austreibung als Kontraktionsphase, also einen aktiven Vorgang, bei dem sich der Spiralisationszustand des betreffenden Chromosoms ändert. Ähnliches beschreibt auch BRANDT (10) im Kern von pathologischen Leberzellveränderungen

# 1. Ruhephase (Abb. 2, 3, 4, 5)

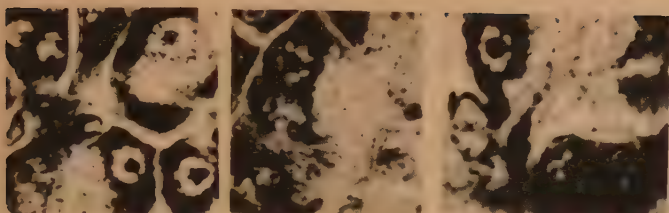


Abb. 3  
Färb. Toluidin  
Vergr. 1:1400  
Kontrollgr. I/K<sub>4</sub>

Abb. 4  
Färb. HE  
Vergr. 1:2240  
Versuchsgr. III/A<sub>1</sub>

Abb. 5  
Färb. HE  
Vergr. 1:2240  
Kontrollgr. II/K<sub>8</sub>

Obige Abb. 3 - 5 entsprechen in ihrem Kernfunktionsbild der nebenstehenden, schematischen Zeichnung (Abb. 2) und textlichen Erläuterungen. Wir sehen den typischen, zentralen Nucleolus, der mit Ausläufern (Chromozentren) radspeichenartigen Kontakt mit der Kernmembran aufnimmt (Abb. 4 und 5).

# 2. Kontraktionsphase (Abb. 6, 7, 8, 9, 10)

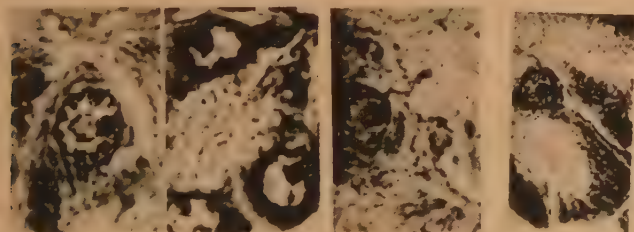


Abb. 7  
Färb. Azan  
Vergr. 1:2240  
Ver. Gr. III/A<sub>9</sub>

Abb. 8  
Färb. HE  
Vergr. 1:2240  
Ver. Gr. III/B<sub>5</sub>

Abb. 9  
Färb. Azan  
Vergr. 1:2240  
Ver. Gr. III/A<sub>10</sub>

Abb. 10  
Färb. Azan  
Vergr. 1:1400  
Ver. Gr. III/B<sub>5</sub>

Die Abb. 7 - 10 zeigen den Verlauf der Nucleolarsubstanzausschleusung, wie sie schematisch in Abb. 6 auf Seite 5 dargestellt ist. In Abb. 7 beginnt ein Chromozentrum (bei 3 Uhr) vom Kern aus sich zu entfalten. Abb. 8, 9, und 10 zeigen die vollständige Erweiterung der feulgenpositiven Stränge. Darüberhinaus sehen wir in Abb. 10 den an der Kernmembran sich öffnenden Riegel.

### 3. Restitutionsphase (Abb. 11, 12, 13)

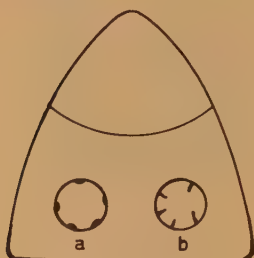


Abb. 11

Schon während der Extrusion erfolgt langsam der Ersatz der verlorengegangenen Nucleolussubstanz. Je nach dem Verlustgrad gibt ALT-MANN (9) zwei Formen der Restitution an. Bei einem sehr starken Reiz geht die gesamte Nucleolussubstanz (Abb. 11 a) verloren, während bei einem schwächeren (Abb. 11 b) noch grössere Reste erhalten bleiben. Der kleiner gewordene Kern nimmt an Volumen zu und die entfalteten Chromozentren legen sich aneinander. Morphologisch zeigt der Kern eine erhebliche Auf-

hellung seines Kerngerüsts und die gesamte Struktur verschwindet. Dadurch, dass die Ruhechromosomen entfaltet sind (Dekondensation) und durch Hydratation entspiralisiert werden, gelangen sie in einen sehr engen Kontakt mit dem Kernsaft und sind einer erhöhten stofflichen Beeinflussung ausgesetzt.

### 4. Kondensationsphase (Abb. 14, 15, 16)

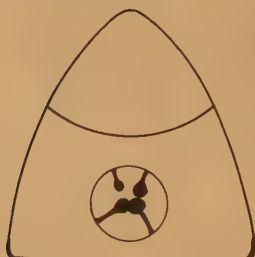


Abb. 14

In diesem Stadium werden allmählich wieder feulgenpositive Gerüststrukturen an der Kernmembran sichtbar. Mit der Abnahme der Hydratation und der Kernauflockerung nimmt das Kernvolumen wieder ab und die Spiralisierung der Chromozentren wieder zu. In den spindelförmigen Anschwellungen der feulgenpositiven Stränge erscheinen Primärnucleolen, die unter Eindickung mehr und mehr nach dem Innern des Kernes sich verlagern, also einen zentripetalen,

interchromosomalen Transport darstellen. Durch Anlagerung mehrerer Primärnucleolen an ihren Berührungsflächen und Verschmelzung untereinander entsteht der Sammelnucleolus und damit wieder das Ausgangsstadium des zentralen Ruhennucleolus, dessen äussere Kontur von feulgenpositiven Strukturen umgeben ist.

3. Restitutionsphase (Abb. 11, 12, 13)

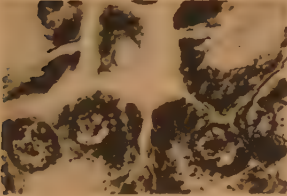


Abb. 12  
Färb. Azan  
Vergr. 1:1400  
Versuchsgr. III/B<sub>5</sub>

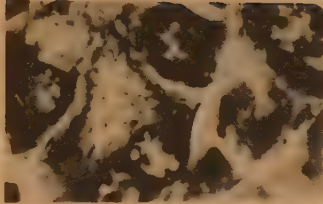


Abb. 13  
Färb. HE  
Vergr. 1:2240  
Versuchsgr. III/A<sub>1</sub>

Abb. 12 und 13 entsprechen der schematischen Zeichnung Abb. 11 von Seite 7. Wir sehen grosse, helle, fast leere Kerne, mit sehr geringem, randständigen Chromatin. Nach ALTMANN (9) kommen diese Kernbilder nach starken Sekretionsreizen zustande (Abb. 11 a).

4. Kondensationsphase (14, 15, 16)

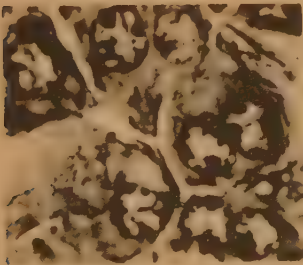


Abb. 15  
Färb. HE  
Vergr. 1:2240  
Versuchsgr. III/B<sub>5</sub>

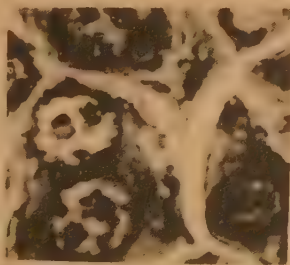


Abb. 16  
Färb. HE  
Vergr. 1:2240  
Versuchsgr. IV/B<sub>1</sub>

Die schematische Zeichnung in Abb. 14 und die textlichen Erläuterungen auf Seite 7 lassen sich auf obige Abb. 15 und 16 übertragen. Wir sehen sehr deutliche Kerngerüststrukturen, die in Form von Primärnucleolen zu einem Sammelnucleolus zusammenfliessen.

Diese charakteristischen, morphologischen Kernbilder bezeichnet ALTMANN (9) als Kernfunktionsformwechsel. Dabei stellen die s.g. Interchromosomen die eigentliche, aktive Kernstruktur dar. Sie bilden aus den Vorstufen, die durch die Kernmembran aus dem Zytoplasma in den Kernsaft gelangen, die jeweiligen, spezifischen Kernprodukte, kondensieren sie zu Nucleolen und führen sie je nach Bedarf durch vorgebildete Poren, entlang den chromatinreichen Leitbahnen, aus diesem Reservoir dem Zytoplasma und seinen aktiven Verwertungsstellen zu. Biochemisch gesehen besteht der Zellkern aus DNS und einem basischen Protein, die in salzartiger Bindung als Desoxyribonucleoproteide vorliegen (11). Der Nucleolus im Zellkern dagegen besteht aus RNS. Interessant sind nun in diesem Zusammenhang die Befunde von CASPERSSON (12) und Mitarbeitern. Mittels UV-spektroskopischen Messungen konnte er zeigen, dass sich nicht nur im Nucleolus RNS befindet, sondern auch im kernnahen Zellplasma, vor allem bei und während der Restitution. HUBER (13) verbindet diese Befunde mit seinen Beobachtungen und sieht in den strukturellen Veränderungen des Kernkörperchens den Produktionsvorgang der RNS und im anschließenden Schleusenmechanismus die Abgabe an das Zytoplasma. Die aus Eiweiss und RNS bestehende Substanz diene zum Ersatz der bei der Sekretrestitution verbrauchten RNS im basalen Zelldrittel. Durch diese Nucleolarsubstanzabschleusung wird das Zytoplasma in seiner Stoffwechselfunktion vom Kern aus angeregt, aber wie ALTMANN (9) anführt, bestimmt das Zytoplasma die Anregung zur Stoffwechselabgabe und damit das Ausmass der Extrusion.

## 2. Die zytoplasmatische Beteiligung bei der Sekretbildung

Für die morphologischen Befunde bei der Sekretbildung dienen uns die Arbeiten und Ergebnisse von HIRSCH (14 - 18), SLUITER (19), RIES (20) und HUBER (13) als Grundlage. Aus diesen Arbeiten ergibt sich folgendes:

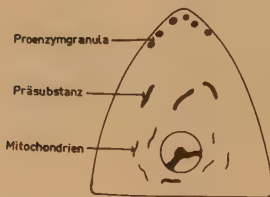


Abb. 17

Bei Lebendbeobachtungen am Pankreas der weissen Maus sah HIRSCH (14), dass sich drei Stunden nach einer Pilocarpin-injektion im Äzinus nur ein kleiner Saum dunkler Granula befand. Das Plasma ist hell und beinhaltet oft zwei Kerne, die dem Apex anliegen. Die Mitochondrien liegen zum grossen Teil parallel der Längsachse der Zelle und in geringerem Masse auch an der Basis parallel zum Zellboden. Sie sind mikroskopisch sichtbare Partikel von 0,5  $\mu$  bis 2,0  $\mu$  Grösse und von kugelig oder fadenförmiger Gestalt. Ihre Form ändert sich im Laufe der Sekretbildung. Nach LANG (11) stellen sie ein Multienzymsystem dar, in dem die Fermente des Endabbaus der Nähr-

stoffe lokalisiert sind und zwar in erster Linie die Enzyme des Zitronensäurezyklus und der biologischen Oxydation. Die einzelnen Fermente sind in den Mitochondrien so geordnet, dass sich alle Stoffwechselumsetzungen in richtiger Reihenfolge abspielen. Dadurch, dass die Substrate dem geringstmöglichen Weg zurücklegen, durchlaufen sie sehr rasch diese Reaktionskette. In Abb. 17 auf Seite 9 sehen wir eine solche Zelle schematisch dargestellt.

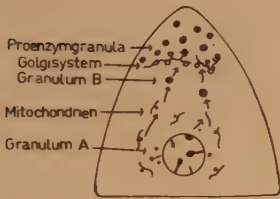


Abb. 18

Die ersten Granula sah HIRSCH (14) an der Kegelbasis der Zelle und nannte diese Granulaform "A-Granula". In der weiteren Beobachtungszeit werden diese "A-Granula" an der Oberfläche der Mitochondrien sichtbar und verharren dort etwa 10 - 17 Minuten. Dann lösen sie sich ab und machen zwei Bewegungen durch:

1. sie irrlichterieren, d.h. sie schwanken etwa 1, 5 Std. hin und her und wachsen dabei auf das Doppelte ihres Durchmessers an.
2. In der zweiten Bewegungsform wandern sie nun um den Kern herum zum Golgfeld in Richtung Apex.

Dieses Feld im Zytoplasma wechselt ständig seine Lage und zeichnet sich von ihm durch eine besondere Struktur aus. So liegt es während der Restitutionszeit dem Kern nahe, der vom apikalen Mittelfeld nach der Basis zuwandert. Je mehr Granula von der Basis um den Kern herum nach dem Golgfeld zuwandern, umso mehr breitet sich das Feld nach dem Kern zu aus. Während der Wanderung wächst das Granulum A auf das Doppelte an. Seine sechsfache Vergrößerung erreicht es während seiner Lagerung im Golgfeld. Es erscheint dabei heller, durchsichtiger und leuchtender. Dies brachte HIRSCH (15) auf den Gedanken, dass sich hier das Granulum A in das Granulum B umwandelt. Den Beweis der Granulumumwandlung fand HIRSCH (15) in einer Änderung der Anfärbbarkeit des Granulum A. Besitzt das Granulum A eine grosse Affinität zu den Farbstoffen Janusgrün und Neutralrot, so soll sich während der Golgphase seine Oberfläche gegenüber diesen Farbstoffen ändern und an Anfärbbarkeit verlieren. Zuletzt wandelt sich die B-Granulaform noch in die C-Granula um. Diese gelangen in den Apex, werden dort kleiner, bekommen eine körnige Struktur und stellen damit die Speicherform der Proenzymgranula dar. Den Beweis für diesen Ablauf fand HIRSCH (16), als er die Mitochondrienfunktion durch Röntgenstrahlen ausschaltete. Dabei wurde die Bildung der A-Granulaform unterdrückt und der Ablauf der Restitution war gestört. Er sah damit bewiesen, dass die A-Granula in engem Zusammenhang mit den Mitochondrien stehe, denn Vernichtung der Mitochondrien und Nichtentstehen der Granula fallen zusammen, wie auch andererseits die Neubildung von Mitochondrien und kurz danach die Neubildung von Granula in zeitlichem Zusammenhang stehen. Diesen soeben geschilderten Verlauf der Granulumentstehung, -wanderung und -umwandlung sehen wir in den schematischen Abb. 17 und 18.

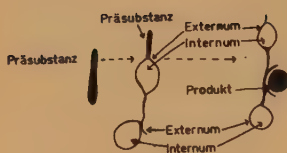
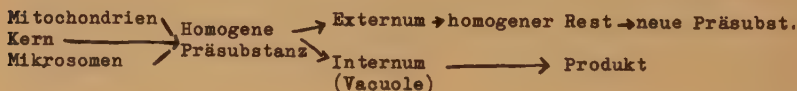


Abb. 19

Abb. 19 zeigt die Vorstellung HIRSCH's (17) vom Golgifeld, dem dynamischen Ort, wo synthetisierende und kondensierende Stoffwechselprozesse ablaufen. Seiner Ansicht nach besteht das Golgifeld aus sphärischen und länglichen, unregelmässigen Körpern, wobei die Präsubstanz (Externum) ein verzweigtes Netz bildet. Dieses adsorbiert Stoffe aus dem Plasma, vom Kern und bestimmte Produkte aus den Mitochondrien. Dadurch entstehen in ihr Vacuolen, die HIRSCH (17) das "Internum" nennt. Hier treten nun bestimmte Stoffwechselprodukte auf, die sich verdichten und als fertige Zellprodukte abgegeben werden. Damit

wird das Golgisystem zur letzten Synthesenstelle, die ihr Produkt vom Kern über die Mitochondrien erhält und die fertigen Granula an den Apex abgibt.

HIRSCH (17) fasst die Sekretbildung in folgendem Schema zusammen:



SLUITER (19) sieht dabei folgenden Zusammenhang zwischen Granula und Vacuolen: Am Anfang einer Arbeitsphase der Zelle (1 Std. nach Pilocarpinreizung) und am Ende (17 Std. nach Pilocarpinreizung) ist die Menge der Sekretgranula am grössten und die Zahl der Vacuolen am geringsten. In der Mitte der Zeit (7 Std.), also im Granula-Produktionsmaximum enthalten die Zellen die grösste Zahl von Vacuolen. In statistisch bewiesenen Kurven steigt die Vacuolenkurve in den ersten 7 Stunden nach Pilocarpinreizung in dem gleichen Masse wie die Granula an, dann fällt sie ab, weil weniger Vacuolen in der Präsubstanz gebildet werden als in Granula übergehen. Damit unterstützt SLUITER (19) die HIRSCH'sche (18) Theorie, dass aus der anfänglichen Golgisubstanz die Umwandlung im Internum (Golgivacuole) und Externum geschieht.

Aus diesen dynamischen Geschehen ergeben sich nunmehr unterschiedliche morphologische Änderungen des Zellplasmas, aus denen sich, statisch in ihrer Morphe zusammengestellt drei Stadien ergeben, die wir zur Grundlage unserer Beurteilung gemacht haben. Und zwar:

### 1. Stapelstadium (Abb. 20)

Morphologisch sehen wir, wie es in Abb. 20 auf Seite 12 bildlich erläutert wird, einen breiten Apex mit anscheinend wirr durcheinanderliegenden Granulahaufen. Nach HUBER (13) liege die Granula in bogenförmigen Strängen im Zellapex und erst durch die Gesamtheit der durcheinanderverlaufenden und sich verflechtenden Stränge ergibt sich dieses unregelmässige Bild der Granulaanhäufung.

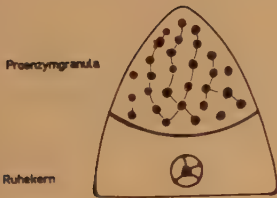


Abb. 20

Die Begrenzung des Apex gegen die basale Zone bildet eine konkave Linie und das Azinuslumen ist verstrichen. Nach Eröffnung der Zelle im Apex erfolgt die Ausstossung der Granulamassen in die Azinuslichtung wo sie langsam aufquellen und sich auflösen. Oder es bilden sich durch Verflüssigung und Verschmelzung kleinere und grössere Sekretblasen, die dann in toto ausgestossen werden. Das Verhältnis Apex zur Basis wechselt dabei. Bei extremem Speichungsgrad können beträchtliche Teile des Golgifelddes von Granula belegt sein, wodurch die Mitochondrien, Golgiapparat und Kern, der relativ klein ist, und einen homogen schwach anfärbbaren Nucleolus besitzt, an den Rand gedrängt werden.

Die Basis wird dadurch äusserst schmal. Damit verhält sich die Ausdehnung des jeweiligen Stapelraumes zu der Ausdehnung des Golgifelddes und der Menge der Mitochondrien reziprok (20). Das Basalplasma der Azinuszelle zeichnet sich in dieser Stapelphase durch eine auffällige Basophilie aus. RIES (20) beobachtete, dass der grösste Reichtum an Ergastoplasma in der Stapelphase zu finden ist. Unmittelbar nach Beginn der Restitutionsphase schwindet es um gleichzeitig mit der fortschreitenden Granulareife wieder zu erscheinen. Dass sich an der Basis eine rege Eiweissynthese abspielt zeigen Versuche von BECKER (21) mit Äthionin. Äthionin setzt sich nach dem Prinzip des betrügerischen Austausches an die Stelle des Methionins, stört damit die Eiweissynthese, bringt die Zelle damit zur Degeneration und schliesslich zum Untergang. Histologisch sieht man zu Beginn der akuten Äthioninvergiftung eine Abnahme der paranucleären, basophilen Zone, bis sie schliesslich vollständig schwindet und zum Schluss die basale Abschmelzung erfolgt.

## 2. Entleerte Azinuszelle



Abb. 21

In Abb. 21 sehen wir eine schematisch aufgezeichnete, entleerte Azinuszelle. Morphologisch finden wir in ihr einen leptochromen, netzigen, apikalen Abschnitt, ohne Granula. Der basale, paranucleäre Zellabschnitt ist relativ schmal und der Kern liegt in der Zellmitte. Mit der Sekretauusschüttung verliert das basale Zellplasma seine Basophilie und wird hell und durchsichtig. Die Restitution beginnt allmählich von der Basis her. Dabei nimmt der Kern durch seine Nucleolarsubstanz ausschleusung eine Zentralstelle ein.

Die Zellen eines Azinus befinden sich in einem bestimmten Arbeitsrhythmus, d.h. sie arbeiten synchron. Die Azini des Pankreas unter sich dagegen können im Gesamtbild verschiedene Arbeitsstadien zeigen. Nach HIRSCH (18) arbeiten beide Partialsysteme (Azini und Zelle) während des Hungers hemisynchron, d.h. 30 - 60% aller Azini sind im gleichen Funktionszustand. Während eine überwiegende Anzahl von Azini Zellen mit stark beladenen Proenzymgranula enthalten, finden wir auch Azini von geringerem Granularreichtum. So werden vollbeladene und solche in der Restitution sich befindliche Azini gefunden. Nach starken Sekretionsreizen (Pilocarpin) dagegen extrudieren alle Zellen. Gleichzeitig beginnt die Restitution von einem neuen Sekret, so dass jetzt die überwiegende Anzahl von Zelle synchron arbeitet. Histologisch zeigt sich dies im Übergang der hemisynchronen Arbeitsweise der Hungerphase in die synchrone Arbeitsweise des Arbeitszustandes. Allmählich tritt aber wiederum das hemisynchrone Erscheinungsbild auf. Für diese Azinus- und Organregulation schliesst HIRSCH (18) aus diesen Befunden:

- a) Während des Hungers trifft das Pankreas von aussen kein regulierender Reiz. Die Hungersekretion ist damit eine überwiegend autonome.
- b) Durch übergeordnete Reize (Organregulation) seien es die Organreize (Sekretin), humorale (Pilocarpin) oder neurale Reize, wird diese autogene Regulation ausgeschaltet und es erfolgt Extrusion und Synchronizität.

Die Sekretion wird damit von der Stärke des jeweiligen Sekretionsreizes reguliert. Bei einem stärkeren Reiz entleeren sich mehr Azini als bei einem schwächeren. Die Zeit der Restitution nach vollständiger Extrusion gibt HIRSCH (18) mit 9 Stunden an. Dabei versteht er unter Restitution die Zeit, die nötig ist, um in einer Drüse wieder die alte Menge Granula anzuhäufen.

### 3. Restitutionsphase



Abb. 22

Die Restitution des Sekretes beginnt, wie wir schon oben sahen, im basalen, paranucleären Abschnitt, durch Ausschleusung von RNS aus dem Kern. Die fadenförmigen Mitochondrien quellen auf und an ihnen treten Granulabildungen auf, die nach dem oben beschriebenen Mechanismus in den Mittelabschnitt der Zelle gelangen. Im Kern bildet sich unterdessen wieder erneut ein Nucleolus. Gegen Ende der Restitution wird das Basalplasma wieder ausgesprochen basophil und die Mitochondrien erlangen ihre fadenstab- oder spindelförmige Struktur wieder.

Morphologisch zeigen die leeren Azinuszellen einen relativ schmalen Apex und eine breite basale Zone. Bei extremer Extrusion verschwindet der Apex völlig, der Azinus erscheint im ganzen verkleinert und das Azinuslumen klappt. In obiger Abb. 22 sehen wir eine schematische Zeichnung einer Azinuszelle während der Restitutionsphase.

HELMKE (22) sieht bei allen epithelialen Drüsen zwei extreme Funktionsformen:

- a) entweder die mit Substanz gefüllte Drüse,
- b) oder die erschöpfte, kollabierte Drüse.

Bei den schon lange in der Leber beobachteten, hellen und dunklen Zellformen sieht er im ersten Fall mit der kleinen, eckigen, sternförmigen Gestalt, dem dicht homogenen, eosinophilen Protoplasma mit kleinem hyperchromatischem Kern und Runzelung der Kernmembran die Erschöpfungsphase, gegenüber den grösseren, dunklen, rundlichen Zellen, mit deutlicher Granulastruktur im Protoplasma und grossem Kern mit weniger dicht gelagertem Chromatin.

Die gleichen Beobachtungen machte er auch an anderen epithelialen Drüsenformen und fasst bei Beobachtungen der gleichen Vorgänge an den Speicheldrüsen zusammen, dass als Ausdruck eines erschöpften Azinus die oben beschriebenen, morphologischen Eigenarten da sind. Der Unterschied zum Zelltod bestände bei gleichem morphologischem Aussehen nur darin, dass beim Zellokollaps die aus dem Kerninneren ins Zytoplasma ausgetriebene Nucleolarsubstanz vom Protoplasma wieder verarbeitet wird und die Zelle sich wieder erholt. Beim Zelltod bleibe diese Abgabe erfolglos liegen. Der erschöpfte Azinus erhält demnach durch seinen Zellokollaps mit dunklem Protoplasma, dem hyperchromatischen Kern mit gerunzelter Kernmembran ein stiftförmiges Aussehen und der Gesamtazinus macht einen Eindruck einer Radspeichenstruktur. Als weiteres Zeichen einer fortgeschrittenen Erschöpfung treten im Apex Vacuolen auf, die BECKER (21) mit dem Eindringen von Wasser deutet, im Gegensatz zu den stoffwechselbedingten, basalen Vacuolen.

#### Morphologische Befunde am Drüsenendstück

Abgesehen von diesen morphologisch fassbaren Veränderungen an Kern und Zelle finden sich je nach Reiz Unterschiede in der qualitativen Zusammensetzung des Bauchspeichels. Auf Sekretreizung wird ein wasserreicher Bauchspeichel produziert und auf Pankreozymin, wie HARPER und RAPPER (23) zeigen konnten, ein fermentreicher. Histologisch lassen sich diese beiden Sekretionstypen differenzieren und man spricht von einem Hydrochylie- und Proteochylietyp. Eine kurze Zusammenfassung aus BECKER's (24) "Sekretionsstudien am Pankreas" zeigt für diese beiden Typen folgende in Abb. 23 und 24 angegebenen, charakteristischen Veränderungen.

### Hydrochylletyp

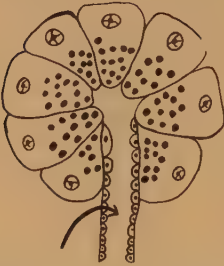


Abb. 23

Nach Applikation von Säuren, bzw. Sekretin, wird ein fermentarmer, wasserreicher Bauchspeichel gebildet. BECKER (24) und Mitarbeiter haben diesen s.g. Hydrochylletyp mit Mecholyl untersucht und fanden die in nebenstehender Abb. 23 wiedergegebenen histologischen Merkmale. Die Azinuszelle zeigt noch reichlich Proenzymgranula im Apex und ist im ganzen unverändert und entspricht, trotz des Mecholylreizes, der Stapelphase mit breitem, granulareichem Apex und schmaler Basis mit zentralem Nucleolus. Veränderungen sah BECKER (24) vor allem an den

Gangendstücken. Die Endstücke der Ausführungsgänge sind aufge-lockert, verquollen, mit grossem, optisch leerem Kern und geringem randständigem Chromatin. Die Epithelien der sonst nicht erkennbaren Isthmen fallen durch ihre Aufhellung auf. Durch diese Isthmenepithelien (Pfeil) treten die wässerigen Blutbestandteile direkt in den Ausführungsgang der Bauchspeicheldrüse unter Umgehung der Azini und es entsteht dadurch der wässrige, alkalireiche, fermentarme, aber reichlich mit Elektrolyten versehene Bauchspeichel. Während sich also die Azinuszelle im Ruhezustand befindet, zeigen sich die Zellen und Kerne der Gangendstücke durch ihre Anschwellung im Stadium höchster Zellaktivität.

### Proteochylletyp



Abb. 24

Auf Sekretionsreize wie Pankreozymin, Cholin, Öl, findet sich ein fermentreicher Bauchspeichel. Abb. 24 zeigt das schematische Bild dieses Sekretionstyps. Es zeigt sich dabei eine sekretentleerte Drüse. Gelegentlich werden im Apex noch Zellen mit einigen Proenzymgranula gefunden. Im allgemeinen ist der Zellkern in die Mitte gerückt und die Basis ist vergrössert. Der Azinus befindet sich im Stadium der Extrusion oder gar der Erschöpfung. Im Kernfunktionsbild überwiegt die Ausschleusung von Nucleolarsubstanz. Der Apex ist klein, aufgehellt, von woligkrümmeliger Struktur, Proenzym-

granula sind kaum nachweisbar und die paranucleäre, basale Zone ist sehr breit. Die Gangendzellen sind schmal, strichförmig und ihre Kerne sind länglich gestreckt und chromatinreich. Im Gegensatz zum vorherigen Typ werden die entsprechenden Vorstufen des

Sekretionsproduktes über die Azinusbasis (Pfeil) aufgenommen, dort verarbeitet, im Apex gespeichert und je nach Reizstärke entleert. Im histologischen Bild sehen wir demnach die verschiedenen Sekretionszustände, die sich im Wechselspiel von Apex- und Basisveränderung wiedergeben.

Den Beweis für das Bestehen dieser beiden Sekretionstypen bringen die Ergebnisse von MONTGOMERY (25), wonach radioaktives Natrium schon nach drei Minuten im Bauchspeichel erscheint. HIRSCH und JUQUEIRA (26) führten ähnliche Versuche mit markiertem  $P^{32}$  und radioaktiver Aminosäure durch und fanden, dass der Phosphor schon nach zwei Minuten, die markierte Aminosäure aber erst nach 50 Minuten im Pankreassaft erscheint. Ihre Schlussfolgerung geht dahin, dass der Phosphor direkt über den Isthmus in den Ausführungsgang gelangt, während die Aminosäure erst über den Azinus im Sinne der Eiweissynthese im Pankreassaft erscheint.

Fasst man die Morphologie des Sekretionsablaufes kurz zusammen, dann ergeben sich die in Tabelle II zusammengefassten Kriterien:

Tabelle II

|                          | Stapelstadium                                                                       | Entleerte Azinuszelle                                         | Restitutionsstadium                                                                   |
|--------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>Apex:</u>             | Breiter Apex, bogenförmiger Abschluss, Lumen verstrichen, reichlich Proenzymgranula | Breiter Apex, netzige, helle, leere Apexstruktur              | Relativ schmaler Apex, optisch leer, ohne Proenzymgranula                             |
| <u>Basis:</u>            | Schmale, basale Zone                                                                | Schmale Basis mit Übergang in Basisverbreitung                | Breite Basis                                                                          |
| <u>Kern:</u>             | Basis nahe, klein, chromatinreich, zentraler Nucleolus                              | Ausschleusung von Nucleolarsubstanz entlang Chromatinbahn     | Grosser Kern, optisch leer, mit Übergang in Chromatinsammlung und zentraler Wanderung |
| <u>Funktionszustand:</u> | Ruhephase                                                                           | Kontraktionsphase zentrifugale Bewegung der Nucleolarsubstanz | Dekondensation, Kondensationsphase, zentripetale Bewegung                             |

## Eigene Versuchsergebnisse

Die histologischen Schnittpräparate wurden unter den angeführten Kriterien (siehe Tabelle II) gesichtet und die schon eingangs angeführten Merkmale, Ruhestadium, Stapelstadium, Entleerung und Restitution, festgelegt. Nach diese Kriterien erfolgte auch die statistische Auswertung.

Bevor wir uns im einzelnen der statistischen Methode und ihrer Auswertung zuwenden, werden im Folgenden die histologischen Befunde der einzelnen Gruppen besprochen.

### I. Ergebnisse der Placebogruppe (Gruppe I und II)

Die Placebogruppe wurde, wie aus der Versuchsanordnung hervorgeht, in zwei Untergruppen zu je 5 Tieren eingeteilt, denen 8 bzw. 16 Tage lang täglich durch eine Schlundsonde Artosin-Placebo (C.F. Boehringer & Söhne GmbH, Mannheim) verabreicht wurde. Zwei Tiere gingen durch Perforation und Aspiration kurz vor Versuchsende ein. Wegen des autolytischen Pankreasverfalles musste auf ihre Auswertung verzichtet werden. Nach den oben angegebenen Gesichtspunkten wurden nun die histologischen Präparate beurteilt. Da die Ergebnisse der Gruppe I und II (8 bzw. 16 Tage) keine Unterschiede aufzeigten, wurden sie in der Besprechung zu einer Gruppe zusammengefasst. Im einzelnen wurden nachfolgende Zustandbilder beobachtet, die in Tabelle III zusammengefasst sind.

1. Im Gesamtüberblick befinden sich die Azini in einem unterschiedlichen Funktionszustand d.h. es sind solche mit granularem und solche mit granulaarmem Apex zu sehen. Mit HIRSCH (18) bezeichnen wir diesen Zustand als hemisynchron.
2. Die interlobulären Ausführungsgänge sind bei den einzelnen Tieren zum grössten Teil leer und nur selten sehen wir eine körnig, rötliche Sekretmasse.
3. An den Schaltstücken der Präparate sehen wir kleine, rund bis ovale, chromatinreiche Kerne. Das Lumen ist meistens verschlossen.

4. Neben granulaarmen, apikalen Abschnitten, sind auch granulareiche zu finden. Im Allgemeinen ist der Apex aber sehr breit und verhält sich zu Basis 2 : 1 bis 1 : 1. Er schliesst bogenförmig ab und zeigt Übergänge von mittelmässiger, körniger Granulafüllung bis zum hellen, leeren, leptochromen Aussehen.

Die Basis ist im Durchschnitt schmal und basophil anfärbbar. Ihre Kerne liegen meistens randständig, sind sehr chromatinreich und weisen im Gesamtüberblick alle vorher beschriebenen Funktionszustände auf. Im Durchschnitt herrscht jedoch das Kernbild mit zentralem Nucleolus vor, das morphologische Bild der Ruhephase. Die durchschnittliche Kerngrösse beträgt bei 1600 Kernmessungen  $2,9 \pm 0,03$  ME (ME = Messtechnische Einheit).

5. Periinsulär heben sich Azini mit einem breiteren, granulareren, apikalen Abschnitt aus dem Gesamtbild hervor. Die Basis ist in diesen Zonen relativ schmal und ihre Kerne liegen randständig. Dieses s.g. Halophänomen findet seine Erklärung darin, dass die aus den Inseln heraustretenden Capillaren mit ihrem höheren Insulingehalt das umgebende exokrine Parenchym in seiner Funktion beeinflussen (27).
6. Die Inseln sind regelmässig und scharf begrenzt, von einem nucleären Randsaum umgeben und zeigen nur selten eine basale Azinuseinschmelzung mit Kernübergang in die Inseln.

Betrachtet man die obigen Einzelkriterien des Zellbildes im Zusammenhang, so kann man sagen, dass sich die Azini im Einzeleindruck zwar in einem unterschiedlichen Funktionszustand befinden, im Gesamteindruck aber die Ruhe- bzw. Stapelphase vorherrscht. Die orale Verabreichung von Artosin-Placebo führte zu keinen histologischen Veränderungen. In nachfolgender Tabelle III werden die von jedem Tier aus den vier Färbungen HE, Goldner, Azan und Toluidin ermittelten Ergebnisse der Einzelmerkmale aufgeführt.

Tabelle III (Gruppe I und II, Kontrollgruppe)

| Tier            | Gesamtbild   | Ausführungsgang             | Schaltstück                             | Apex                    | Basal               | Kern                             | Periinsulär  | Insel                                    |
|-----------------|--------------|-----------------------------|-----------------------------------------|-------------------------|---------------------|----------------------------------|--------------|------------------------------------------|
| K <sub>2</sub>  | hemisynchron | Leer -                      | kleiner, chron-<br>matinreicher<br>Kern | Wechselnd<br>granuliert | 2:1 bis<br>1:1      | zentraler<br>Nucleolus<br>2,700  | Halophänomen | regelmäßig<br>scharf, kaum<br>Transform. |
| K <sub>4</sub>  | "            | " -                         | "                                       | +                       | "<br>2:1 bis<br>1:1 | "<br>2,999                       | "            | "                                        |
| K <sub>5</sub>  | "            | gering gefüllt<br>(+)       | "                                       | + -                     | "<br>2:1 bis<br>1:1 | "<br>2,944                       | "            | "                                        |
| K <sub>6</sub>  | "            | gering gefüllt,<br>leer (+) | "                                       | + -                     | "<br>3:1 bis<br>1:1 | randstünd.<br>Chromatin<br>2,940 | "            | "                                        |
| K <sub>7</sub>  | "            | leer -                      | "                                       | + -                     | "<br>1:1            | zentraler<br>Nucleolus<br>2,971  | "            | "                                        |
| K <sub>8</sub>  | "            | " -                         | "                                       | untersch.<br>+, ++ -    | 3:1 bis<br>2:1      | "<br>2,855                       | "            | "                                        |
| K <sub>9</sub>  | "            | gering gefüllt<br>(+)       | "                                       | + -                     | "<br>2:1 bis<br>1:1 | "<br>2,907                       | "            | "                                        |
| K <sub>10</sub> | "            | " -                         | "                                       | + -                     | "<br>2:1 bis<br>1:1 | "<br>2,889                       | "            | "                                        |

## II Ergebnisse der Versuchsgruppe (Gruppe III)

Wie aus der Versuchsanordnung ersichtlich ist, enthält diese Gruppe 10 Tiere, von denen 1 Tier während der Versuchsdauer durch Perforation und Aspiration einging und aus diesem Grunde nicht zur Beurteilung herangezogen wurde. Diesen Tieren wurden täglich mit der Schlundsonde Artosin (500 mg/kg Körpergewicht) 8 Tage lang verabreicht. Die letzte Gabe erfolgte drei Stunden vor der Tötung. Nachfolgend wird das Gruppengesamtergebnis besprochen. Die Aufschlüsselung der Einzelbefunde pro Tier ist aus Tabelle IV ersichtlich.

1. Im Gesamtbild sehen wir einen fast ausschliesslich synchronen Azinuszustand d.h., im Gesamteindruck zeigen die Azini ein einheitliches Funktionsbild. Sie sind entweder alle prall gefüllt oder leer. Zwischen einzelnen Azini ist in manchen Präparaten ein Ödem zu sehen und teilweise auch Bindegewebsstränge mit histiozytären Elementen.
2. Die interlobulären Ausführungsgänge sind durchwegs reichlich mit einer körnig-bröckeligen Sekretmasse angefüllt. Abb. 25 und 26 zeigen einen solchen Ausführungsgang.

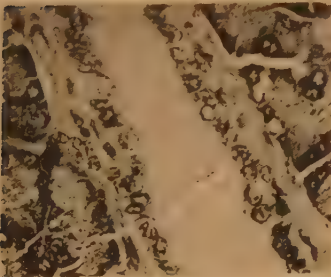


Abb. 25

Färb. HE

Vergr. 1 : 560

Versuchsgr. III/B<sub>5</sub>

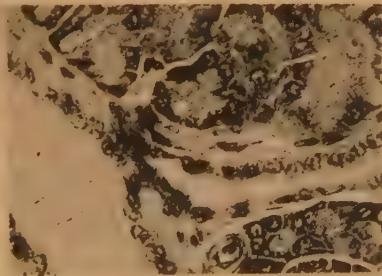


Abb. 26

Färb. HE

Vergr. 1 : 560

Versuchsgr. III/B<sub>5</sub>

3. Die Schaltstücke sind meistens entfaltet und zeigen ein offenes, teilweise weites Lumen. Ihre Kerne sind langgestreckt, hell, mit geringem, randständigem Chromatin. Abb. 27 und 28 zeigen diese entfalteten, initialen Gangabschnitte mit ihrer funktionellen Kernschwellung.

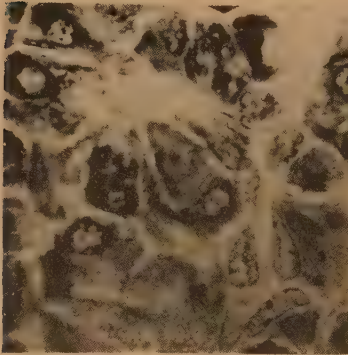


Abb. 27  
Färb. HE  
Vergr. 1 : 1400  
Versuchsgr. III/B<sub>6</sub>

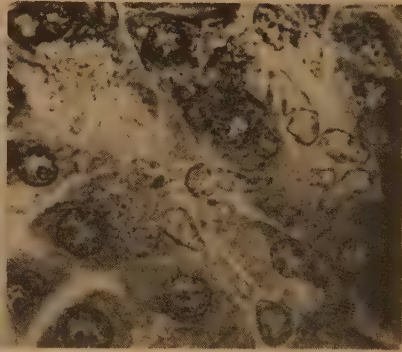


Abb. 28  
Färb. Azan  
Vergr. 1 : 1400  
Versuchsgr. III/B<sub>7</sub>

4. Die Beurteilung der Azini bei jedem Tier ergab bei allen vier Färbungen (HE, Goldner, Azan, Toluidin) einen ziemlich einheitlichen Eindruck, der mit HIRSCH (18) als synchron bezeichnet wird. Beim Vergleich der Tiere innerhalb dieser Gruppe untereinander lassen sich jedoch zwei verschiedene Azinusfunktionsbilder feststellen und zwar:

a) Azini mit durchwegs leerem, leptochromem bis mässig gefülltem, breitem Apex mit offenem Lumen, schmaler Basis und Funktionskern. In Abb. 29 und 30 wird dies deutlich veranschaulicht. Auffällig an den Azini sind die hellen, leeren, breiten, apikalen Abschnitte mit dem offenen Lumen und der schmalen Basis mit einem grossen, sich in den verschiedensten Funktionszuständen befindenden, Kernen.

b) Azini mit breitem, granulareichem Apex und sehr schmaler Basis. Abb. 31 zeigt einen solchen äusserst breiten und angefüllten Apex mit seiner schmalen Basis und durchwegs sich in Ruhe befindendem Kern.

Das Verhältnis Apex zur Basis schwankt zwar zwischen 4 : 1 bis 1 : 1, aber im Gesamteindruck der Gruppe liegt dieses Verhältnis doch bei 2 : 1 bis 1 : 1 d.h., der Apex ist im Allgemeinen breiter als die Basis. Die Kerne liegen mittel bis randständig, sind sehr gross und ihr Kerngrössendurchmesser beträgt im Durchschnitt bei 1600 Kernmessungen  $3,1 \pm 0,03$  ME. Grösstenteils finden wir, wie auch in Abb. 29 und 30 zu ersehen ist, die verschiedenen Funktionsphasen.



Abb. 29  
Färb. Azan  
Vergr. 1 : 1400  
Versuchsgr. III/A<sub>9</sub>

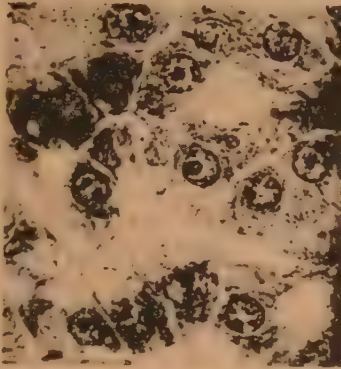


Abb. 30  
Färb. Azan  
Vergr. 1 : 1400  
Versuchsgr. III/A<sub>10</sub>



Abb. 31  
Färb. HE  
Vergr. 1 : 1400  
Versuchsgr. III/A<sub>3</sub>

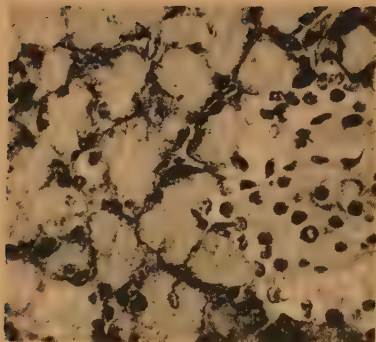


Abb. 32  
Färb. HE  
Vergr. 1 : 560  
Versuchsgr. III/A<sub>3</sub>

5. Wie aus Abb. 32 ersichtlich ist, handelt es sich um einen Ausschnitt aus dem periinsulärem Gebiet. Wir sehen dabei sehr deutlich einen maximal breiten, äusserst granulareichen, apikalen Abschnitt. Die schmale Basis wirkt nur noch wie eine hauchdünne Membrane. Die Zellkerne liegen randständig und ragen in den Apex hinein. Dieses s.g. Halophänomen wird durch einen hemmenden Einfluss des hohen Insulingehaltes auf das umgebende, exokrine Parenchym gedeutet.

6. Die Inseln sind, im Gegensatz zur Kontrollgruppe sehr unregelmässig, von bizarrer Gestalt, unscharf begrenzt und an fast allen Präparaten ist eine Einschmelzung der periinsulären Azinusbasis mit anschliessender Kerneinschleusung in die Inseln erkennbar. Dadurch verlieren die Inseln ihre sonst von einem nucleären Randsaum umgebene, geordnete Struktur. In Abb. 32, 33 und 34 ist diese periinsuläre Azinusauflösung und acino-insuläre Transformation (28) deutlich erkennbar.

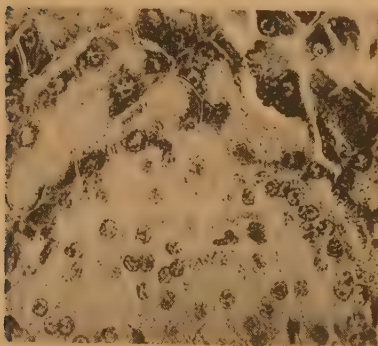


Abb. 33  
Färb. HE  
Vergr. 1 : 560  
Versuchsgr. III/B<sub>6</sub>

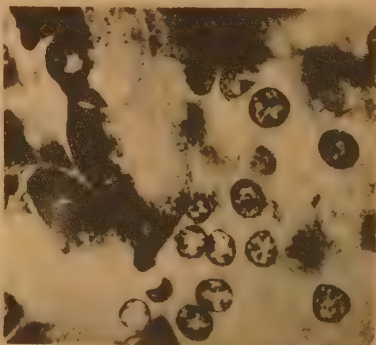


Abb. 34  
Färb. HE  
Vergr. 1 : 1400  
Versuchsgr. III/A<sub>4</sub>

Tabelle IV (Gruppe III, Versuchsgruppe)

| 1               | 2                        | 3                                  | 4                | 5               | 6              | 7              | 8                                       | 9     | 10 |
|-----------------|--------------------------|------------------------------------|------------------|-----------------|----------------|----------------|-----------------------------------------|-------|----|
| Tier            | Gesamtbild               | Ausführungsgang                    | Schaltstück      | Apex            | Basal          | Kern           | Peritubulär                             | Insel |    |
| A <sub>1</sub>  | kleine Azini . gefüllt + | chromatinarmer Kern, offenes Lumen | hell, leer (+) - | 1:1 bis 1:2     | Funktion 3,015 | Helophänomen   | unscharf, unregelmässig, Transformation |       |    |
| A <sub>3</sub>  | synchroon                | "                                  | +                | sehr breit +++  | 4:1            | Ruhe 2,505     | "                                       | "     |    |
| A <sub>4</sub>  | "                        | "                                  | +                | hell, leer -    | 2:1            | Funktion 3,103 | "                                       | "     |    |
| A <sub>9</sub>  | "                        | "                                  | ++               | " (+) -         | 2:1            | Funktion 3,070 | "                                       | "     |    |
| A <sub>10</sub> | hemt                     | "                                  | (+)              | " (+) -         | 1:1 bis 1:2    | Funktion 2,970 | "                                       | "     |    |
| B <sub>5</sub>  | "                        | "                                  | +++              | granuliert ++   | 2:1 bis 3:1    | Funktion 3,183 | "                                       | "     |    |
| B <sub>6</sub>  | "                        | "                                  | +++              | " ++            | 2:1            | Funktion 3,170 | "                                       | "     |    |
| B <sub>7</sub>  | "                        | "                                  | +                | " +             | 2:1 bis 1:1    | Ruhe 3,020     | "                                       | "     |    |
| B <sub>10</sub> | "                        | "                                  | +                | granuliert ++ - | 2:1 bis 4:1    | Funktion 3,245 | "                                       | "     |    |

Die Einordnung dieser Einzelkriterien in ein Funktionsschema lässt zu dem Schluss kommen, dass die obigen histologischen Bilder einerseits dem Stapelstadium mit äusserst granula-reichem Apex (stärker granuliert als Kontrollgruppe) entsprechen und sich andererseits dem eben auf einen Reiz hin entleertem Stadium mit breitem, hellem, leptochromem Apex und Funktionskern zuordnen lassen. Tabelle IV gibt die Befunde der einzelnen Kriterien von jedem Tier wieder, die aus den Färbungen HE, Goldner, Azan und Toluidin ermittelt wurden.

### III. Ergebnisse der Versuchsgruppe (Gruppe IV)

Wie aus der Versuchsanordnung hervorgeht, wurden 10 Tiere 16 Tage lang täglich und zuletzt drei Stunden vor der Tötung mit Artosin (500 mg/kg Körpergewicht) sondiert. In Tabelle V sind die histologischen Merkmale einzeln wiedergegeben, die im Nachfolgenden zusammengefasst werden:

1. In der Gesamtübersicht sind neben einheitlich gleich aussehenden Azinusfunktionsbildern auch solche mit unterschiedlicher Azinusfunktion zu finden. Im Allgemeinen beherrscht aber doch die synchrone Arbeitsweise das Gesamtbild. Untereinander liegen die Azini aufgelockert und teilweise nicht im engen Kontakt zueinander.
2. Die Ausführungsgänge der einzelnen Präparate sind durchwegs reichlich mit Sekretmassen angefüllt. Ihr histologisches Bild entspricht der Versuchsgruppe I und den schon dort wiedergegebenen Abb. 25 und 26.
3. An den Schaltstücken finden wir ebenfalls offene und weite Lumina, die von grossen, langgestreckten, hellen Kernen mit randständigem Chromatin flankiert werden. Teilweise über-lappen sie sich und machen einen geschwollenen Eindruck. In einzelnen Azini sind sogar die Isthusepithelien sichtbar. Nach BECKER's (24) Auffassung wird dieser Befund mit einer erhöhten Aktivität der Gangepithelien erklärt.

4. Die Azini machen einen unterschiedlichen Eindruck, erscheinen etwas klein und stiftförmig und erlangen bisweilen durch Zelldissociation ein randspeichenartiges Aussehen. Das Apex-basisverhältnis ist auch hier, wie bei Gruppe III, unterschiedlich, so dass wir eine Einteilung in folgende zwei Untergruppen vornehmen können:

a) Wir finden Azini mit einem breiten, leeren bzw. teilweise granulierten Apex und einem durchschnittlichen Apexbasisverhältnis von 2 : 1 bis 1 : 1.

b) In der Mehrzahl finden wir aber Azini mit einem kleinen, schmalen, hellen, mässig granulierten Apex und einer sehr breiten Basis. Das Apexbasisverhältnis entspricht 1 : 1 bis 1 : 3.

Abb. 35 und 36 zeigen Azinusausschnitte mit einer breiten Basis und einem schmalen Apex. Die Kerne liegen mittel bis randständig, sind sehr gross und aus ihrer Chromatinstruktur lassen sich aktive Kernphasen ablesen, die grösstenteils der Dekondensation bzw. Kondensation entsprechen, mit Übergang in die Ruhephase. Bei 2000 Kernmessungen ergab sich ein Durchschnittswert von  $3,0 \pm 0,05$  ME. Teilweise beinhaltet eine Zelle zwei Kerne.



Abb. 35  
Färb. HE  
Vergr. 1 : 1400  
Versuchsgr. IV/A<sub>7</sub>

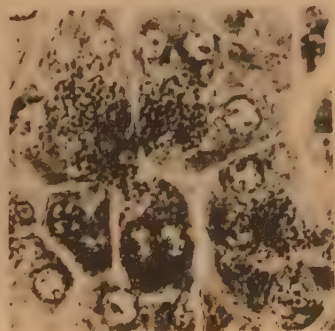


Abb. 36  
Färb. Azan  
Vergr. 1 : 1400  
Versuchsgr. IV/B<sub>8</sub>

5. Periinsulär sehen wir, wie bei Gruppe III schon besprochen, einen deutlich breiteren, granularen, apikalen Abschnitt, gegenüber einer schmalen Basis, der sich deutlich aus dem Gesamtbild heraushebt.
6. Die Inseln sind, wie bei Gruppe III schon erwähnt, unregelmässig, bizarr und unscharf begrenzt. Es fehlt ihnen der nucleäre Randsaum und an allen Präparaten ist eine deutliche, periinsuläre Azinusauflockerung, mit Kerneinschleusung in die Inseln, zu finden. Abb. 37 zeigt uns einen solchen Inselausschnitt. In Abb. 38 wird diese azinoinsuläre Transformation aus Abb. 37 (11 Uhr) in einer noch stärkeren Vergrößerung hervorgehoben. Wir sehen deutlich, wie die sonst normale, scharf begrenzte, periinsuläre Azinusstruktur verloren geht und die Insel sich ausläuferartig verbreitert.

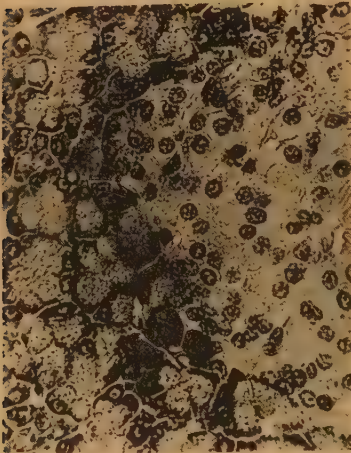


Abb. 37  
Färb. HE  
Vergr. 1 : 560  
Versuchsgr. IV/B<sub>9</sub>



Abb. 38  
Färb. HE  
Vergr. 1 : 1400  
Versuchsgr. IV/B<sub>9</sub>

Versuchen wir eine Gesamtbeurteilung für diese Gruppe zu finden, so lässt sich aus obigen Befunden sagen, dass sich das Pankreas einerseits im entleerten und andererseits im Restitutionsstadium befindet. Tabelle V gibt die Einzelbefunde von jedem Tier wieder.

Tabelle V (Versuchsgruppe IV)

| Tier           |                      | Gesamtbild    | Ausführungsgang                                        | Schaltstück | Apex                     | Basis          | Kern                      | Periinsulär  | Insel                                       |
|----------------|----------------------|---------------|--------------------------------------------------------|-------------|--------------------------|----------------|---------------------------|--------------|---------------------------------------------|
| B <sub>1</sub> | einheitl.<br>synchro | gefüllt ++    | grosser, heller<br>Kern, chromatin-<br>arm, randständ. |             | klein, hell,<br>leer     | 1:2 bis<br>1:3 | Ruhe<br>2,635             | Halophänomen | unscharf,<br>unregelmässig<br>Transformatio |
| B <sub>2</sub> | "                    | " ++          | "                                                      |             | reichlich<br>Granula ++  | 1:1            | Ruhe<br>2,844             | "            | "                                           |
| B <sub>3</sub> | "                    | " +           | "                                                      |             | klein,<br>Golgi          | 1:2 bis<br>1:3 | Funktion<br>3,073         | "            | "                                           |
| B <sub>4</sub> | heml<br>+            | unterschiedl. | "                                                      |             | hell, leer,<br>breit     | 2:1 bis<br>1:1 | Ruhe, Extr.<br>2,988      | "            | "                                           |
| B <sub>6</sub> | synchro              | gefüllt ++    | "                                                      |             | untersch.<br>arm + reich | 1:1 bis<br>1:2 | Funktion<br>3,033         | "            | "                                           |
| B <sub>9</sub> | heml                 | " ++          | "                                                      |             | hell, leer<br>+ -        | 2:1 bis<br>1:2 | Funktion<br>3,038         | "            | "                                           |
| A <sub>5</sub> | heml<br>+            | unterschiedl. | "                                                      |             | hell, leer<br>+ -        | 2:1 bis<br>1:2 | Funktion<br>3,09          | "            | "                                           |
| A <sub>6</sub> | synchro              | gefüllt +++   | "                                                      |             | schmal, leer,<br>hell    | 1:1 bis<br>1:3 | Funktion<br>3,160         | "            | "                                           |
| A <sub>7</sub> | "                    | gefüllt ++    | "                                                      |             | "                        | 1:1 bis<br>1:2 | Kondensat.<br>Ruhe, 2,950 | "            | "                                           |

### Mathematisch-statistische Methode und Ergebnisse

Bei der mathematisch-statistischen Auswertung ging es um die Frage, ob sich die Häufigkeit der einzelnen Azinusfunktionsbilder in den Gruppen, die mit den Diagnosen: Ruhestadium, maximales Stapelstadium, Entleerung, Restitution bedacht wurden, stärker unterscheidet, als man dies rein zufällig erwarten kann. Wir wandten dabei das  $\chi^2$  Verfahren (26) an, dass an nachfolgendem Versuchsbeispiel erläutert wird:

Tabelle VI

|                     | Ruhe<br>(1)                 | Max.Stapelst.<br>(2)       | Entleerung<br>(3)          | Restitution<br>(4)         | Summe |
|---------------------|-----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|-------|
| Gruppe I, II<br>(1) | 7<br>$E_{11}=2,07$<br>11,74 | 1<br>$E_{12}=1,78$<br>0,34 | 0<br>$E_{13}=2,37$<br>2,37 | 0<br>$E_{14}=1,78$<br>1,78 | 8     |
| Gruppe III<br>(2)   | 0<br>$E_{21}=2,33$<br>2,33  | 4<br>$E_{22}=2,00$<br>2,00 | 4<br>$E_{23}=2,67$<br>0,66 | 1<br>$E_{24}=2,00$<br>0,5  | 9     |
| Gruppe IV<br>(3)    | 0<br>$E_{31}=2,59$<br>2,59  | 1<br>$E_{32}=2,22$<br>0,67 | 4<br>$E_{33}=2,96$<br>0,36 | 5<br>$E_{34}=2,22$<br>3,48 | 10    |
| Summe               | 7                           | 6                          | 8                          | 6                          | 27    |

Dabei gingen wir von folgender Nullhypothese aus: Die Merkmale, "Diagnose", bzw. "Art der Gruppen" sind unabhängig, d.h. die Häufigkeitsverteilung in den Zeilen (nach Art der Gruppen) sind gleich und entsprechen der Verteilung in der Summenzeile und die Häufigkeitsverteilung der Spalten (nach der Art der Diagnose) sind ebenfalls gleich und entsprechen der Verteilung der Summenapalte. Die tatsächlichen Werte sind also nach der Nullhypothese nur zufällige Abweichungen von Zahlen, die diesen Verhältnissen entsprechen. Auf Grund der Nullhypothese werden aus den Randsummen Erwartungswerte (E) errechnet. Der Erwartungswert z.B. für den Wert in der ersten Zeile und in der ersten Spalte ergibt sich folgendermassen (d.h. für die Zahl der Fälle der Kontrollgruppe im Ruhestand):

$\frac{8}{27}$  = Erwartungswahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Falles mit dem Merkmal "Kontrollgruppe" innerhalb des Gesamtmaterials.

$\frac{7}{27}$  = Erwartungswahrscheinlichkeit für das Vorliegen des Merkmals "Ruhe" im Gesamtmaterial.

$\frac{8}{27} \cdot \frac{7}{27}$  = Erwartungswahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Falles mit dem Merkmal "Ruhe" und "Kontrollgruppe".

Multipliziert man diese Erwartungswahrscheinlichkeit mit der Zahl der Fälle, im Beispiel 27, dann erhält man den Erwartungswert für die Fälle der Kontrollgruppe mit dem Merkmal "Ruhe", also:

$$\frac{8 \cdot 7 \cdot 27}{27 \cdot 27} = \frac{56}{27} = 2,07$$

In gleicher Weise wurden die Erwartungswerte für die anderen Tabellenfelder errechnet.

Als Prüfzahl für die Abweichungen zwischen den tatsächlichen Werten ( $W_{ji}$ ) und den nach der Unabhängigkeitshypothese erwarteten, wird  $\chi^2$  ermittelt nach folgender Formel:

$$\chi^2 = \sum_{j=1}^{m=3} \sum_{i=1}^{n=4} \frac{(w_{ji} - E_{ji})^2}{E_{ji}}$$

n = Zahl der Spalten

m = Zahl der Zeilen

Sind die Differenzen zwischen tatsächlichen- und Erwartungswerten sehr gross, dann wird der  $\chi^2$ -Wert ebenfalls sehr gross ausfallen und die Wahrscheinlichkeit für die Zufallsbedingtheit eines solchen Ergebnisses ist sehr klein. Als "klein" bezeichnet man eine Wahrscheinlichkeit von 1% und weniger. Diese Wahrscheinlichkeit, auch "Irrtumswahrscheinlichkeit" (P) genannt, besagt, dass in 1% und weniger die O-Hypothese verworfen wird, obwohl sie zutrifft. Ist P > als 1 aber höchstens 5%, dann wird ein solches Ergebnis als "statistisch auffällig" betrachtet und liegt es unter 1%, dann als "statistisch gesichert" oder "signifikant". Die Grösse der Irrtumswahrscheinlichkeit wird mittels einer  $\chi^2$ -Tabelle festgestellt. Die Zahl der Freiheitsgrade ist gleich der Zahl der Spalten, minus 1 mal Zahl der Zeilen minus 1. Wir haben die weitmöglichste Auslegung der Vorschriften über die Grösse der Erwartungswerte unseren Rechnungen zugrunde gelegt; danach dürfen die Erwartungswerte nicht kleiner als 1 sein. Im Beispiel ergibt sich ein  $\chi^2$ -Wert von 28,82 (P < 1%). Die O-Hypothese darf verworfen werden.

Zusätzlich haben wir die durchschnittlichen Messergebnisse von 200 Kerndurchmessern bei jedem Tier für sich statistisch ausgewertet. Dabei wandten wir den RANG-Test nach KRUSKAL und WALLIS (7) an. Hier werden den Verdurchmessern der Kontroll- und Versuchsgruppe durchgehend Rang-Nummern zugeteilt und zwar dergestalt, dass der kleinste Wert die Nummer 1, der zweitkleinste die Nummer 2 und der grösste die letzte Nummer erhält. Die Numerierung erfolgt ohne Rücksicht darauf, ob der Fall der Versuchs- oder der Kontrollgruppe angehört (Beispiel Tabelle VII). Aus den Rang-Nummern wurde für jede Gruppe die Summe gebildet.

Tabelle VII

| Kontrollgr. I, II | Rang | Versuchsgr. III | Rang | Versuchsgr. IV | Rang |
|-------------------|------|-----------------|------|----------------|------|
| 2,700             | 1    | 3,015           | 13   | 2,844          | 2    |
| 2,999             | 12   | 3,103           | 21   | 3,073          | 19   |
| 2,944             | 7    | 3,070           | 18   | 2,988          | 11   |
| 2,940             | 6    | 2,970           | 9    | 3,033          | 15   |
| 2,971             | 10   | 3,183           | 24   | 3,038          | 16   |
| 2,855             | 3    | 3,170           | 23   | 3,090          | 20   |
| 2,907             | 5    | 3,020           | 14   | 3,160          | 22   |
| 2,889             | 4    | 3,245           | 25   | 2,950          | 8    |
|                   |      |                 |      | 3,053          | 17   |

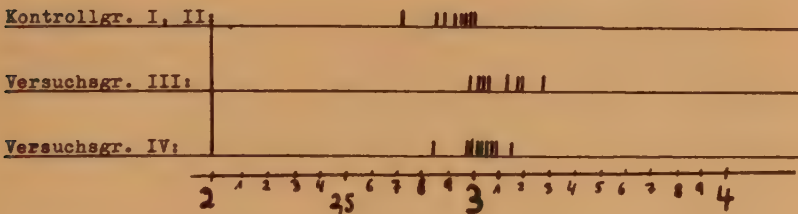
Summe

$R_K = 48$

$R_{III} = 147$

$R_{IV} = 130$

Darstellung der Kerndurchmesser pro Tier für die Kontrollgruppen I und II und die Versuchsgruppen III und IV



Das Prinzip der weiteren statistischen Prüfung kann man sich folgendermassen veranschaulichen: Wenn man aus einer Reihe von 25 Rangnummern, wie im Beispiel Tabelle VII, zufällig drei Gruppen, nämlich zwei zu 8 und eine zu 9 Fällen bilden und dann folgende Testgrösse (T) errechnen würde:

$$T = \frac{12}{n(n+1)} \sum_{i=1}^K \frac{R_i^2}{n_i} - 3(n+1)$$

$R_i$  = Rangsumme d.i. Gruppe  
 $K$  = Zahl d. Gruppe  
 $n$  = Zahl d. Fälle insgesamt  
 $n_i$  = Zahl d. Fälle in d.i. Gruppe

dann erhielte man, bei einer grossen Zahl von Wiederholungen dieses

Experimentes, eine grosse Zahl von T-Werten, die entsprechend  $\chi^2$  verteilt sind. Geprüft wird, ob der vorliegende T-Wert innerhalb der  $\chi^2$  Verteilung zu den selten auftretenden Werten gehört. Als "selten" bezeichnen wir auch hier das Auftreten in höchstens 1% einer grossen Zahl von Versuchen. Wenn dies der Fall ist, verwerfen wir die Hypothese zufälliger Entnahme der Rangwerte (O-Hypothese). Im Beispiel ergibt sich:

$$T = \frac{12}{25 \cdot 26} \cdot \frac{2304}{8} + \frac{21609}{8} + \frac{16900}{9} - 3 (25 + 1)$$

$$T = \frac{12 \cdot 4867}{650} - 78$$

$$T = 89,85 - 78 = \underline{\underline{11,85}}$$

Die Irrtumswahrscheinlichkeit bei Ablehnung der O-Hypothese liegt hier in einem Bereich von 0,5 % - 0,1%.

#### Besprechung der Befunde

Wie aus den histologischen Untersuchungen und aus der tabellari-schen Zusammenstellung der histologischen Befunde ersichtlich ist, befinden sich die Azini bei der Placebogruppe I und II in einem unterschiedlichen Funktionszustand, der mit HIRSCH (18) als "hemi-synchron" bezeichnet wird. Demgegenüber zeigt das Übersichtsbild der Versuchsgruppen III und IV ein ziemlich einheitliches d.h. synchrones Bild. Dabei konnten wir nach oralen Artosingaben zwei Granulationszustände feststellen.

1. Die Masse der Azinusepithelien enthält nur noch wenige oder gar keine Proenzymgranula mehr, also entweder das Stadium der eben entleerten Drüse (Extrusionsstadium) oder das unter der Neubildung der Granula stehende Stadium der Restitution.
2. Die Azinusepithelien waren einheitlich, extrem mit Proenzymgranula angefüllt.

ad. 1. Diese Synchronizität innerhalb des Einzeltieres spricht für eine humorale Reizbeantwortung, die zur massiven Proenzymgranula-

ausschüttung führte und dann histologisch das Bild des eben entleerten Azinus, mit hellem, leerem, breitem Apex, oder für die sich erholende Azinuszelle mit breiter Basis. Als wesentliches Moment einer gesteigerten Sekretion kommt noch hinzu, dass in beiden Fällen die Ausführungsgänge eine reichliche Granulafüllung aufweisen die, gegenüber der Placebogruppe, auffällig ist. Finden sich hier nur vereinzelt und mässig angefüllte Ausführungsgänge, so deutet doch dort die Granulafülle auf eine massive Ausschüttung.

ad. 2. Auf die Ausschüttung eines massiven Granulationszustandes weist der Granulationsvergleich von Placebo- und Versuchsgruppe hin. Dabei fallen äusserst granulareiche Azini bei der Artosin-Gruppe auf, die in keinem Vergleich zur Placebogruppe stehen.

Es kann demnach kein Zweifel sein, dass die einerseits leeren, hellen, mit schwarzen Strukturgebilden (Golgiapparat) versehenen Azini mit ihren reichlich angefüllten Ausführungsgängen und andererseits die äusserst granulareichen Azini mit etwas geringerer Ausführungsgangfüllung im Gegensatz zu dem hemisynchronen, bunten Bild mit wechselndem Granulationszustand der Azini und Füllungszustand der Ausführungsgänge, für eine Reizbeantwortung sprechen.

Im gleichen Sinne sprechen auch die Kernveränderungen und Kernmessungen. Bei der Placebogruppe finden wir ein Überwiegen der Ruhephase mit zentraler Chromatinansammlung im Sinne des Nucleolus. Bei 1600 Kernmessungen ergab sich ein Durchschnittswert von  $2,9 \pm 0,03$  ME.

Demgegenüber finden wir bei der Gruppe III und IV aktive Kernphasen, was sich auch in einem deutlichen Unterschied in der Kerngrösse ausdrückt. So fanden wir bei der Versuchsgruppe III einen Kerndurchmesser von  $3,1 \pm 0,03$  ME und bei der Gruppe IV einen von  $3,0 \pm 0,05$  ME. In der Gruppe III wurde auf den Wert von Tier A<sub>3</sub> und in der Gruppe IV auf den von Tier B<sub>1</sub> verzichtet, denn in der Gruppengesamtbeurteilung des Azinusfunktionszustandes fielen diese beiden Zellen extrem in ihrem Kerndurchmesser heraus.

So befand sich das Tier A<sub>3</sub> mit einem äusserst kleinen Kern von 2,505 ME im Zustand der extremen Granulafüllung mit emphysemartiger Erweiterung und Zusammenschmelzung von Azini und gelegentlichem interazinärem Ödem, und das Tier B<sub>1</sub> mit der sehr breiten Basis und einem Kerndurchmesser von 2,635 gerade im Rückbildungszustand der aktiven Kernphase. Während bei diesen beiden Tieren im Kerneindruck die Ruhephase vorherrscht, lässt sich bei den anderen Tieren der gesamte Ablauf des Kernfunktionsformwechsels finden. Sowohl der Vergleich der Azinusfunktionszustände von Placebo- und Versuchsgruppe wie auch der der Kerngrössenmessung ergab in beiden Fällen einen statistisch gesicherten Unterschied.

Etwas schwieriger ist die Beurteilung der Schaltstücke. Bei der Placebogruppe sehen wir kleine, rund-ovale Kerne, die sehr chromatinreich sind. In der Versuchsgruppe III und IV erscheinen die Kerne grösser, heller, langgestreckt und mit randständigem Chromatin. Ihr Lumen ist offen und breiter als bei der Placebogruppe. In einigen Azini sind sogar die Isthmusepithelien hell und gross sichtbar. Diese Veränderungen deuten auf eine gesteigerte Funktion.

Dass eine rege Stoffwechseltätigkeit in den Epithelien der Pankreasgänge vorherrscht, konnte DOERR (29) durch seine Versuche mit Triphenyltetrazoliumchlorid, einem Reduktionsindikator, nachweisen, der an Stellen von H übertragenden fermentativen Prozessen zu intensiv rotem Triphenylformazan reduziert wird. Diese Formazankristalle fallen an Orten aus, wo aktiver Wasserstoff frei wird. Bei Untersuchungen am Pankreas war dies im Gangbaupithel der Fall. DOERR (29) sieht damit im Epithel der Pankreasgänge nicht nur eine einfache Oberflächenauskleidung sondern auch den Ort aktiver Sekretions- und Rückresorptionsstätte. Unsere an den Schaltstücken erhobenen Befunde bei der Versuchsgruppe III und IV können im Sinne BECKER's (24) und DOERR's (29) gedeutet werden. Nach BECKER (24) übernehmen die Ausführungsgänge eine Funktion im Sinne der Hydrochylie d.h. eine vermehrte Sekretion von Wasser in das Gangsystem.

Die Veränderungen im periinsulärem Azinusgebiet und am Insel-system sollen nur gestreift werden.

Dabei fiel uns bei der Placebogruppe I und II und bei der Versuchsgruppe III und IV auf, dass sich die periinsulären Azini unabhängig vom Funktionszustand peripherwärtsliegender Azini im Stapelstadium befinden.

Bezüglich der Inseln erscheint, unabhängig vom Thema der Arbeit, eine Beobachtung erwähnenswert. Während die Inseln der Placebogruppe durchwegs rund bis elliptisch und gut gegen das cymogene Drüsengewebe abgegrenzt sind, erscheinen die Inseln der Versuchsgruppen III und IV unregelmässig und von bizarrer Gestalt. Sie sind sehr unscharf begrenzt und zeigen eine deutliche basale Azinuseinschmelzung mit Übergang der zentroazinären Zellen in die Inseln, einen Vorgang, auf den schon BÄNDER (30), GUSECK (28) und andere hingewiesen haben. Damit dürfte erneut gezeigt werden, dass Zellen vom exkretorischen Typ, unter besonderen Umständen, zu Zellen vom inkretorischen Typ transformiert werden.

Fassen wir die Ergebnisse der histologischen Befunde zusammen, dann zeigt sich, dass sowohl an den Zellen, den Kernen und den Ausführungsgängen als auch an den Schaltstücken in Versuchsgruppe III und IV Veränderungen auftreten, die zu dem Schluss kommen lassen, dass ein Sekretionsreiz zur Extrusion mit anschließender gesteigerter Funktion führte. Damit konnten die klinischen Befunde von KNICK (1) und Mitarbeitern auch histologisch bestätigt werden.

### Zusammenfassung

Durch orale Verabreichung von Artosin und Artosin-Placebo (Boehringer & Söhne GmbH, Mannheim) mittels einer Magensonde an 30 Ratten, die zu vier Gruppen unterteilt wurden, sollte histologisch geprüft werden, ob orale Antidiabetika einen Einfluss auf das exkretorische Pankreas ausüben.

Im Blindversuch wurden die histologischen Präparate gesichtet, nach Merkmalen sortiert und Kernmessungen vorgenommen, die dann statistisch ausgewertet wurden. Dabei ergab sich, dass nach Artosingaben statistisch gesicherte Veränderungen im Zellfunktionsbild auftraten, die für eine gesteigert Pankreasaktivität sprechen.

Literaturverzeichnis

1. KNICK, B. : Die exkretorische Pankreasfunktion bei akuter, parenteraler Belastung mit Sulfonylharnstoffderivaten. II. Weltkongress für Gastroenterologie, München 1962, IV, pp. 163-167 (1963)
2. BRAHMACHARI, H.D. : Tolbutamide and pancreatic activity of guinea-pigs. Curr. Sci. 28:214 (1959)
3. BONERA, E. : Gazzetta internazionale di medicina  
PERMAN, G. e chirurgia. Anno LXVII-Vol. LXVIII-N. 6-1963
4. GÜLZOW, M. : Zur Verwendung von Tolbutamid für  
DIWAK, K. die Sekretionsprüfung des Pankreas.  
TRETTIN, H.J. Dtsch. Zt. für Verdauung und Stoffwechselkrankheiten. 23, 7-12 (1963)
5. ROMEIS, B. : Mikroskopische Technik. Verlag R. Oldenbourg, München, S. 69, (1948)
6. KOLLER, S. : In Biochemisches Taschenbuch von H.M. RAUEN, Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg, Statistische Auswertungsmethoden, 1214 (1956)
7. PFANZGAL, J. : Allgemeine Methodenlehre der Statistik. Walter Gryter & Co, Berlin, S. 144-149 (1962)
8. SEIFERT, G. : Die Pathologie des kindlichen Pankreas. Georg Thieme-Verlag, Leipzig, (1956)
9. ALTMANN, H.W. : Über den Funktionsformwechsel des Kernes im exokrinen Gewebe des Pankreas. Z.Krebsf. 58, 632 (1952)

10. BRANDTS, E. : Beitrag path. Anat. 45, 457 (1909)
11. LANG, K. : Die chemische Leistung der morpho-  
SIEBERT, G. logischen Zellelemente. Physiolog.  
Chemie, B. Flaschenträger und E.  
Lehnhartz, Springer-Verlag, Göttingen-Berlin-Heidelberg, Band II,  
Teil I, S. 1097, 1104, 1130 (1954)
12. CASPERSSON, T. : Cytoplasmanukleotide und eiweiss-  
LANDSTRÖM-HYDEN, H. produzierende Drüsenzellen. Chromo-  
AQUILONIUS, L. soma 2, 111 (1941)
13. HUBER, P. : Beitrag zur Kenntnis cytolog. Vor-  
gänge bei der Bildung von Sekret-  
stoffen in der Azinuszelle des Pankreas.  
Z. Zellforsch. 34. 428 (1949)
14. HIRSCH, G.CH. : Lebendbeobachtungen der Restitution  
des Sekrets im Pankreas. Z. Zell-  
forsch. 13, 36 (1932)
15. HIRSCH, G.Ch. : Die wechselnde Permeabilität der  
Pankreaszelle als limitierender Fak-  
tor der vitalen Neutralrotfärbung.  
Z. Zellforsch. 14, 517 (1934)
16. HIRSCH, G.Ch. : Analyse der Restitution des Sekret-  
materials im Pankreas mittels Rönt-  
genstrahlen. Roux Arch. für Ent-  
wicklungsmechanik. 123, 792 (1931)
17. HIRSCH, G. CH. : Allgemeine Stoffwechsellmorphologie  
des Zytoplasmas, In: Handbuch d.  
allgem. Path. 2<sup>1</sup>, Das Cytoplasma  
S. 149, 162, Springer-Verlag, Berlin-  
Göttingen-Heidelberg, (1955)
18. HIRSCH, G. Ch. : Lebendbeobachtung d. Restitution d.  
Pankreas, IV. Z. Zellforsch. 15, 290  
(1935)

19. SLUITER, J.W. : Das Restitutionsproblem in der Pankreaszelle. I u. II. Z. Zellforsch. 33, 187, 299 (1943)
20. RIES, E. : Zur Histophysiologie des Mäusepankreas nach Lebendbeobachtungen, Vitalfärbung und Stufenuntersuchung. Z. Zellforsch. 22, 523 (1935)
21. BECKER, V. : Die chronische Äthioninvergiftung der Ratte. Verh. Dtsch. Ges. Path. 40, 247 (1956)
22. HELMKE, K.H. : Über den Zellkollaps. Virchows-Arch. Path. Anat. 304, 255 (1939)
23. HARPER, A.  
RAPER, : Zit. Becker, V. Sekretionsstudien am Pankreas. Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart (1957)
24. BECKER, V. : Sekretionsstudien am Pankreas, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, 31 (1957)
25. MONTGOMERY, M.L. : Zit. Becker, V. Sekretionsstudien am Pankreas. Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart. (1957)
26. HIRSCH, G.Ch.  
JUNQUEIRA, L.C.U. : Zit. Becker, V. Sekretionsstudien am Pankreas. Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart (1957)
27. FERNER, H. : Zur Histobiologie und -pathologie des Inselorgans der Bauchspeicheldrüse. 7. Symposion, Dtsch. Ges. Endokrinologie, Homburg/Saar 1960, +S. 101
28. GUSECK, W.  
KRACHT, J. : Elektronmikroskopische Befunde am Inselorgan. 7. Symp. Dtsch. Ges. Endokrinologie, Homburg/Saar, 1960 S. 109

29. DOERR, W. : Indikatoruntersuchungen am Pankreas  
bei verschiedenen Funktionszuständen.  
verh. Dtsch. Ges. Path. 36, 316 (1952)
30. BÄNDER, A. : Medizin und Chemie. 6, 119 (1958)

## L e b e n s l a u f

Am 1. Mai 1937 bin ich, als ältester Sohn der Zahnärzte Aloys und Elisabeth LOEW, geborene Held, in Saarbrücken geboren. Ab Frühjahr 1943 besuchte ich die Volksschule in Hostenbach/Saar und ab Herbst 1948 das humanistische Gymnasium in St. Ingbert/Saar, wo ich im März 1957 die Reifeprüfung erfolgreich ablegte.

Im Sommersemester 1957 begann ich in Mainz das Studium der Zahnmedizin und Medizin. Nach bestandenen Physika, im Sommer 1959, war ich ein Semester in Freiburg/Brag. für Zahnmedizin und Medizin immatrikuliert. Zu Beginn des Sommersemesters 1960 kehrte ich nach Mainz wieder zurück, absolvierte hier die restlichen klinischen Semester und legte im Frühjahr 1962 das zahnärztliche Staatsexamen mit Erfolg ab. Daraufhin war ich 1 Jahr in der Praxis meines Vaters als Assistent tätig. Während meiner zahnärztlichen Assistenzzeit bereitete ich mich auf das medizinische Staatsexamen vor, das ich dann im Sommer 1963 bestand. Am 1. Juli 1963 promovierte ich zum Dr. med. dent.

Z.Z. bin ich im Rahmen meiner Pflichtassistenzenzeit auf der chirurgischen Abteilung des Rüsselsheimer Stadtkrankenhauses tätig.





